

ADENOSINMONOPHOSPHORSÄURE,
ADENOSINDIPHOSPHORSÄURE UND
ADENOSINTRIPHOSPHORSÄURE IM
BLUT NACH GYNÄKOLOGISCHEN
OPERATIONEN

Marlen Leichsering

1967

AUS DER UNIVERSITÄTS - FRAUENKLINIK DER
JOHANNES GUTENBERG - UNIVERSITÄT MAINZ

Direktor: Professor Dr. Friedberg

Adenosinmonophosphorsäure, Adenosindiphosphorsäure
und Adenosintriphosphorsäure im Blut
nach gynäkologischen Operationen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von
Marlen Leichsering
aus Chemnitz

Mainz 1967

Dekan: Prof. Dr. Diethelm

Referent: Prof. Dr. Stark

Korreferent: Prof. Dr. Friedberg

In tiefer Dankbarkeit

an meine Mutter

in der Geschichte

zu einer neuen

Leiden, 18. April 1881

Sehr geehrte Herr Dr. J. J. M.

Sehr geehrte Herr Dr. J. J. M.



Inhaltsverzeichnis

I.Theoretischer Teil

a.Allgemeine Einleitung	S.1
b.Chemie der Adenylverbindungen	S.3
1.Synthese und Abbau	
2.Chemische Struktur	
c.Physiologie	S.7
1.Vorkommen und Funktion im Organismus	
2.Pharmakologische Eigenschaften	

II.Eigene Untersuchungen

a.Methodik und Material	S.13
1.Auswahl der Patienten	
2.Blutabnahme	
3.Bestimmungsmethode	
b.Berechnung	S.19
c.Statistische Methodik	S.21
d.Normalwerte	S.23
e.Ergebnisse der Messung	S.26
1.bei schweren Operationen	
2.bei mittleren Operationen	
3.bei leichten Operationen	
f.Statistische Auswertung	S.35

III.Dikussion S.39

IV.Zusammenfassung S.45

V.Anhang

a.Klinische Daten der Patienten	S.46
b.Literaturverzeichnis	S.49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Theoretischer Teil

a. Allgemeine Einleitung

Die Entwicklung der modernen Chirurgie zu ihrem gegenwärtigen Stand ist auf die erfolgreiche Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Anästhesie, Pharmakologie und Physiologie zurückzuführen. Erst die Anwendung moderner Anästhesieverfahren, die Ermöglichung aseptischer Bedingungen sowie die Schockverhütung durch therapeutische Maßnahmen brachten den operativen Eingriffen die gewünschte Verbesserung der Prognose. Während man früher ausschließlich das handwerkliche Können des Chirurgen für den Ausgang der Operation verantwortlich machte, mußte man inzwischen erkennen, daß die medikamentöse Vor- und Nachbehandlung ebenso wichtig für den Erfolg oder Mißerfolg des chirurgischen Eingriffes ist. Nach jeder größeren Operation befindet sich der Patient in einem Zustand, den W. Schmidt (68) als postoperatives Syndrom bezeichnet. Dieser Zustand äußert sich in Kreislaufschwäche mit Kollapsneigung und entsprechenden Stoffwechselstörungen im Eiweiß-, Wasser- und Mineralhaushalt sowie in der Kohlehydratverwertung. Das Ziel der Nachbehandlung sollte sein, durch geeignete Maßnahmen eine postoperative Gefährdung des Patienten zu verhüten. Doch erst wenn der behandelnde Arzt eine genaue Vorstellung von der Art der postoperativen Stoffwechselveränderung und deren auslösenden Faktoren hat, ist eine vollkommene, gezielte und zweckmäßige postoperative Therapie möglich.

Zahlreiche Arbeiten haben sich bereits mit den problematischen Stoffwechselvorgängen im Organismus unter normalen und pathologischen Bedingungen beschäftigt, und durch mühevollen Forschungsarbeit ist es in relativ kurzer Zeit ge-

lungen, bedeutende Kenntnisse auf dem Gebiet des intermediären Stoffwechsels zu gewinnen. Hierbei zeigte sich, daß die Adenosintriphosphorsäure und ihre Derivate im Zentrum des zellulären Geschehens stehen. Elroy(13) gab dieser Substanz deshalb die Bezeichnung "Schlüssel zum Geheimnis des Lebens". Da jede lebende Zelle die Adenosintriphosphorsäure für ihre Funktionsfähigkeit benötigt, liegt es nahe, bei pathologischen Organbefunden oder unphysiologischen Eingriffen am Organismus (Operation, Trauma) eine Veränderung bzw. Verschiebung der ATP-, ADP- und AMP-Konzentration in der erkrankten Zelle oder im interstitiellen Raum zu erwarten. Aus diesem Grund bezeichnet Elroy(13) die ATP auch als "Schlüssel zum Geheimnis der Pathologie".

Tab. 1 gibt einen Überblick über Veränderungen der Adenylsäurederivate im Blut, die G. Vogel(79) bei verschiedenen Erkrankungen nachweisen konnte.

	ATP	ADP	AMP	ATP/ADP	
Normal	48,8	15,5	3,4	3,15	mg%
Herzerkrankung	43,8	17,4	4,2	2,56	"
Lebererkrankung	41,8	16,7	3,2	2,50	"
maligne Tumoren	41,7	16,9	4,0	2,47	"
Hyperthyreose	32,8	20,3	3,8	1,62	"

W. Laves(43) stellte unter pathologischen Bedingungen regelmäßig einen ADP-Anstieg fest, was er als Zeichen einer Erschöpfung der Energiereserven deutet (positives Plasma-Nukleotid-Phänomen). Er schlägt vor, die ADP-Bestimmung bei diagnostischen Untersuchungen zu verwerten.

AMP=Adenosinmonophosphorsäure
ADP=Adenosindiphosphorsäure
ATP=Adenosintriphosphorsäure

Die physiologische Bedeutung und die diagnostische und therapeutische Verwendungsmöglichkeit von AMP, ADP und ATP lassen es verständlich erscheinen, daß diese drei Verbindungen immer wieder im Zentrum der Diskussionen stehen. Die beiden folgenden Kapitel geben einen kurzen Überblick über Chemie, Physiologie und Pharmakologie dieser drei Substanzen.

b. Chemie

1. Synthese und Abbau der Adeninnukleotide

Die Adeninnukleotide gehören zu den Purinnukleotiden und bestehen aus drei Komponenten:

1. der Adeninbase
2. der Pentose
3. der Phosphorsäure

Minkowski konnte bereits 1886 durch Versuche an Gänsen nachweisen, daß die Leber für die Purinsynthese verantwortlich ist.

Abb. 1 zeigt die Bausteine des Puringerüsts (25)

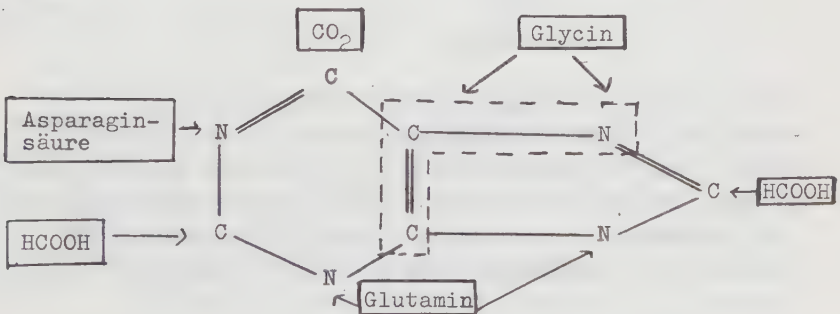


Abb.2 zeigt die allgemeinen Wege der Nukleotidentstehung (25)

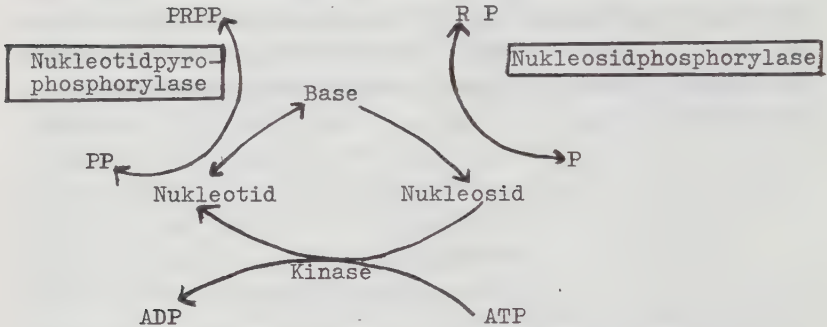
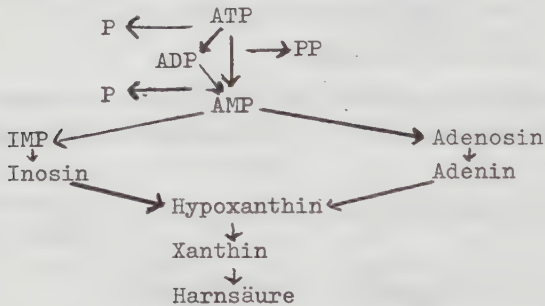


Abb.3 Abbau der Adeninnukleotide

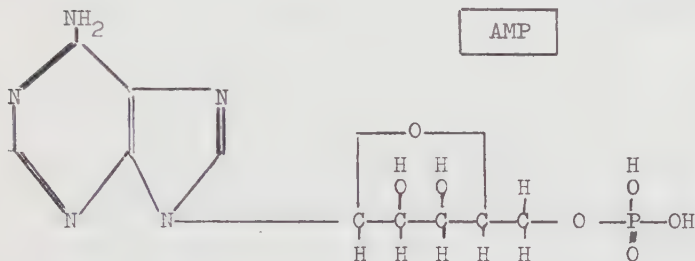


Wie aus Abb.3 hervorgeht, entsteht beim Menschen durch Abbau der Adeninnukleotide Harnsäure. Sie ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels und wird mit dem Urin ausgeschieden. Der Serumspiegel beträgt normalerweise 2 - 5mg%. Das Vorkommen der Adeninnukleotide im Blut wurde 1925 erstmalig von Hoffmann(30) im Blut von Schweinen nachgewiesen.

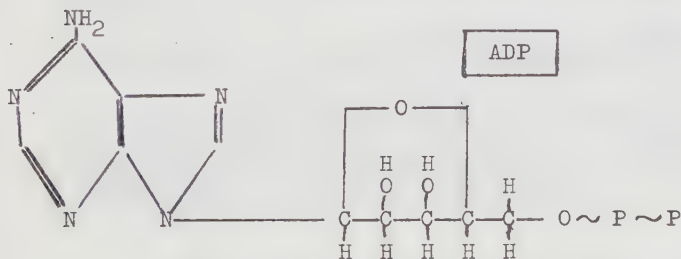
P=Phosphorsäure
R=Ribose

2. Struktur der Adenylsäuren

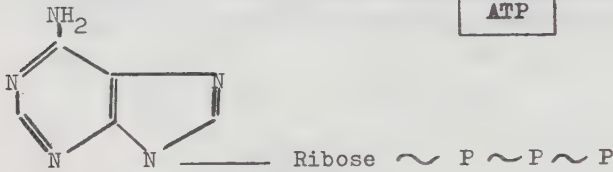
Die Adenosinmonophosphorsäure (AMP) stellt das einfachste Adennukleotid dar. Wir befaßten uns bei unseren Untersuchungen nur mit der Adenosin-5-Monophosphorsäure. Sie wurde im Jahre 1927 von Emden & Zimmermann (14) durch Fällung mit Azeton aus Kaninchenmuskel gewonnen. Ihr Molekulargewicht beträgt 347,23.



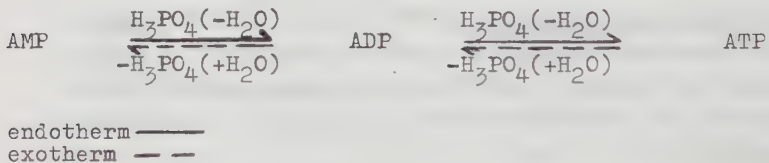
Die Adenosindiphosphorsäure (ADP) wurde 1935 von K. Lohmann (49) aus Krebsmuskel isoliert. Sie erscheint im intermediären Stoffwechsel als Zwischensubstanz, wenn AMP phosphoryliert oder ATP dephosphoryliert wird. Ihr Molekulargewicht liegt bei 427,21.



Die Adenosintriphosphorsäure(ATP) wurde von Lohmann (48) im Jahre 1929 als eine Verbindung entdeckt, die bei neutraler Hydrolyse ihres Bariumsalzes in Pyrophosphorsäure und AMP zerfällt. Molekulargewicht = 507,19



Die drei Verbindungen (AMP, ADP, ATP) sind im Organismus durch de- und rephosphorylierende Vorgänge eng miteinander verknüpft:



Der Zelle bieten sich für die ATP-Synthese zwei Möglichkeiten:

1. Substratphosphorylierung
2. Oxydative Phosphorylierung über die Atmungskette,

wobei die anaerob lebende Zelle ausschließlich auf die Energiegewinnung nach 1. angewiesen ist, während für die Zelle mit aeroben Stoffwechsel beide Wege möglich sind.

c. Physiologie

1. Vorkommen und Funktion im Organismus

Das Adenylsäuresystem ist in jeder lebenden Zelle nachzuweisen, denn die Lebensfähigkeit einer Zelle ist abhängig von ihrem Gehalt an ATP, bzw. ihrer Fähigkeit dieses zu bilden (16). Das Zentrum der ATP-Entstehung liegt in den Mitochondrien der Zelle, wo sich die Enzyme des Zitratzyklus und die Zytochrome der Atmungskette befinden (oxyd. Phosphorylierung). Die Substratphosphorylierung dagegen findet im Zytoplasma statt, denn die Enzyme der Glykolyse sind nicht an die Mitochondrien gebunden.

Da reife Erythrozyten keine Mitochondrien besitzen (82, 50, 6) und somit das Enzymsystem für oxydative Phosphorylierung fehlt, sind sie auf Glykolyse und deren Energiegewinnung angewiesen.

Normalerweise befinden sich die Adenylsäuren nur im intrazellulären Raum. Im Serum und interstitiellen Raum des menschlichen Körpers sollen sie nur bei Schädigung der Körperzellen und der korpuskulären Elemente des Blutes nachweisbar sein (66, 57, 5, 79, 80, 31).

Wie bereits erwähnt ist das Adenylsäuresystem, besonders ATP, der wichtigste Energieträger der Zelle. Rund 40% (nach Felix 60%) der produzierten Energie werden nach Karlson (36) in ATP überführt. Bei einem Energieumsatz von 2500 Kcal/Tag werden also 140 Mol ATP (1 Mol = 7 Kcal) täglich umgesetzt, das entspricht, bei einem Molekulargewicht von 510 g, einen täglichen Umsatz von 72 kg ATP. (36) Im Muskel wird ein Teil der ATP zur Phosphorylierung des Kreatins verwendet, dadurch erhält der Organismus ein weiteres Energiereservoir, und ADP bzw. AMP sind für eine eventuelle Rephosphorylierung frei.

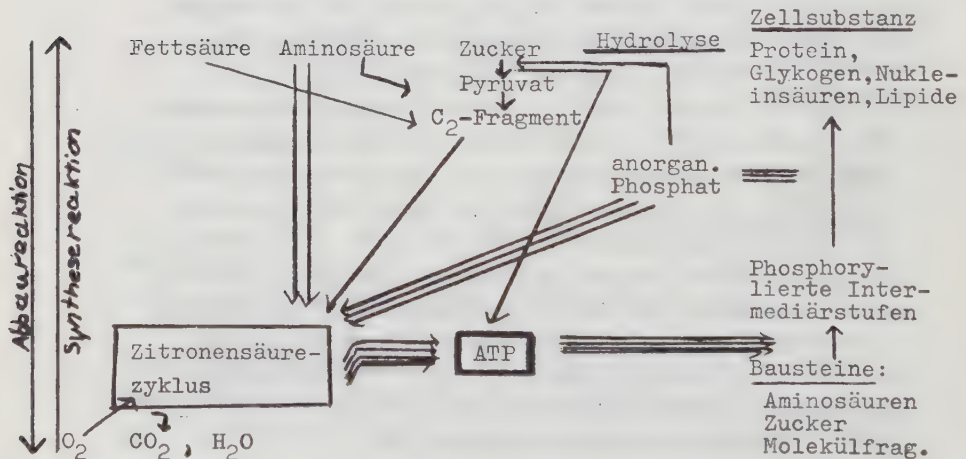


Die wichtige Rolle der ATP bei der Muskeltätigkeit ist allgemein bekannt. Es soll hier noch einmal auf die Doppelrolle der ATP bei der Muskelaktion hingewiesen werden:

1. kontraktionsauslösende Wirkung
2. Weichmacher-Wirkung (Plastizitätswirkung)

Nach Felix(16) scheint ATP das Reagenz zu sein, mit dem die Zelle die Substanzen, die sie miteinander vereinigen will, reaktionsfähig macht. Das Adenylsäuresystem ist an allen biochemischen Reaktionen der Zelle in irgendeiner Weise beteiligt, sei es am Ionenaustausch der Zellmembran oder an biochemischen Synthesen. Als Fragment findet man das Adenylsäuresystem in Nukleinsäuren und Enzymen.

Abb.4 gibt einen Überblick über Phosphatzyklus und dessen Verbindung zu energieliefernden und -verbrauchenden Reaktionen(47).



2. Pharmakologische Eigenschaften

Im Jahre 1929 haben Drury und Szent-Györgyi bereits die vasodilatierende Wirkung von ATP und AMP entdeckt. Seitdem beschäftigt man sich mit der Pharmakologie und der therapeutischen Anwendung dieser Verbindungen. Tab.2 faßt die heute bekannten Wirkungen von ATP, ADP und AMP zusammen, wobei zu beachten ist, daß durch ADP- und AMP-Applikation im allgemeinen der gleiche Effekt erzielt werden kann wie bei ATP-Gaben, nur muß die Konzentration entsprechend höher gewählt werden. (5)

Tab.2

Koronargefäße	erweiternd
periphere Gefäße	"
Hauttemp.	gesteigert
Druck in Pulm.art.	"
NNR-Hormon-Prod.	"
" " -Ausscheid.	"
Kontraktion d.grav.Ut.	"
Lungendurchblutung	verringert
Blutdruck	gesenkt
Darmdurchblutung	vermehrt
Schlagvolumen	"
Atem-u.Herzfrequenz	beschleunigt
Vaguszentrum	stimuliert

Die Gefäßwirkung der Adenylsäuren hat man in der Therapie bei Durchblutungsstörung mit Erfolg angewandt. Es sind hierbei zwei Wirkungskomponenten zu unterscheiden:

1. direkte Wirkung an der Gefäßwand
2. Normalisierung des Stoffwechsels im ischämischen Gebiet (5,28)

Gottstein (22) konnte die vasodilatierende Wirkung bei intraarterieller Injektion an Hirngefäßen der Katze nachweisen. Bei i.v.-Gaben erwies sich die Erweiterung der Haut-, Muskel- und Splanchnikusgefäße als vorherrschend.

Nach Hess(28) ist die intraarterielle ATP-Injektion die erfolgreichste Behandlung der Claudicatio intermittens. Es soll nach 8-10 Injektionen eine bis zu sechs Monaten anhaltende Besserung auftreten.

Bei Diabetes mellitus mit koronarer und peripherer Durchblutungsstörung wird von Seige(69) eine Linderung der Beschwerden für die Dauer der Adenylsäuremedikation angegeben. In einzelnen Fällen konnte sogar eine Beeinflussung des Stoffwechsels nachgewiesen werden. Kleinsorge und Schuchardt(39) berichten ebenfalls über gute Erfolge bei Diabetesbehandlung.

Von Reynolds wird der AMP eine gute Wirkung auf die Wundheilung zugeschrieben, ebenso werden erfolgreiche Behandlungen von ulcera cruris mit ATP beschrieben.(62)

Obgleich bei Erkrankungen des Herzens(s.Tab.1) nur geringe Veränderungen im AMP-, ADP- und ATP-Gehalt des Blutes festgestellt wurden, werden auch hier günstige Behandlungsergebnisse bei therapeutischer Anwendung von AMP, ADP und ATP beschrieben.

Bei der Herzwirkung dieser Substanzen unterscheidet man drei Komponenten:

1. Erweiterung der Koronargefäße
2. Wirkung auf Reizleitungssystem
3. Wirkung auf Myokard
(Verbesserung des zellulären Stoffwechsels)

Eine Bestätigung der günstigen Herzwirkung ist die erfolgreiche Applikation von AMP bei Angina pectoris, wobei eine Beschwerdefreiheit für längere Zeit erzielt wurde(26).

Bei der therapeutischen Anwendung von AMP, ADP und ATP ist zu beachten, daß keine toxischen Konzentrationen erreicht werden, da dann die Gefahr des Nukleotidschocks besteht.

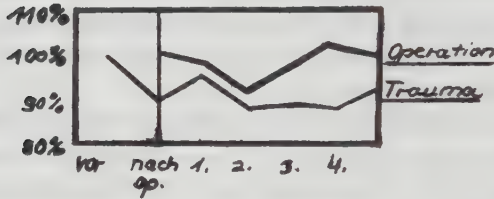
Im Nukleotidschock sinkt der Blutdruck(Gefäßdilatation), und durch heftige Stimulation der NNR, sei es direkt oder indirekt(Hypophyse), soll es zur Entgleisung des Stoffwechsels kommen. Von manchen Autoren wird ein Vergleich zwischen Nukleotidschock und traumatischem Schock gezogen (24,55). Man stellt sich vor, daß aus traumatisch geschädigtem Gewebe ATP in die Blutbahn übertritt und in der Peripherie ihre Wirkung entfaltet, außerdem verursacht nach Stoner und Green jeder Schockzustand eine Resistenzverminderung der Erythrozyten, wodurch ebenfalls die freien Nukleotide im Plasma ansteigen.

LePage(45) konnte anhand von Tierversuchen einen ATP-Abfall im geschädigten Gewebe und einen Anstieg im Blut bestätigen. Kowlessar(42) berichtet über das Freiwerden von Desoxyribonukleasen bei akuter Pankreatitis, wobei durch Abbau der Nukleinsäuren die toxischen Nukleotide entstehen sollen. Kovack(41) und Minajew dagegen konnten nach Verletzungen keinen ATP-Anstieg nachweisen. Letzterer (nach Maurer, 55) empfiehlt sogar eine prophylaktische ATP-Zufuhr, um den nach seiner Meinung herrschenden Energiedefizit auszugleichen. Diese Theorie wird durch folgende Versuchsreihe gestützt. Talaat(75) hat eine Gruppe von Munden experimentell geschockt, einige davon behandelte er prophylaktisch mit ATP, während die anderen unbehandelt blieben. Die mit ATP-Injektionen behandelten Tiere zeigten eine deutliche Erhöhung der Überlebensrate.

Bei Untersuchungen über die Energie-Verhältnisse des Menschen im postoperativen Stadium wurde von Scheibe(67) ein Abfall der Adenosintriphosphorsäure, als Ausdruck eines postoperativen Energiedefizits, festgestellt. Abb. 5 zeigt die von Scheibe gefundenen Veränderungen im Blut. Er distanziert sich mit diesen Ergebnissen, ebenso wie Kovack und Talaat, von denjenigen Autoren,

die einen posttraumatischen Schock auf einen Anstieg von ATP im Blut zurückführen.

Abb.5 Veränderung des ATP-Spiegels im Blut post operationem (Scheibe,67)



Die Aufgabe der hier vorliegenden Arbeit soll sein, einen weiteren Beitrag zu diesen viel diskutierten und umstrittenen Ergebnissen zu liefern. Wir beschäftigten uns mit der Frage, ob unter der Operation eine signifikante Veränderung des AMP-, ADP- und ATP-Gehaltes im menschlichen Blut auftritt.

II. Eigene Untersuchungen

a. Methodik und Material

1. Auswahl der Patienten

Bei unserer Versuchsreihe wurden von 31 Patienten 236 Blutproben untersucht, davon wurden 31 Proben praeoperativ entnommen, während sich die übrigen 205 Proben auf jeweils fünf bis sieben postoperative Tage verteilten. Von jeder Probe wurden drei Bestimmungen (AMP, ADP, ATP) durchgeführt.

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach der Art der geplanten Operation. Alter und mögliche Erkrankungen der Patienten blieben hierbei unberücksichtigt.

Wir gliederten die Operation nach Schweregrad in drei Gruppen:

A. Schwere Operationen (10 Fälle)

Wertheim-Meigs

Schauta

Radikaloperation bei Mammcarcinom

B. Mittelschwere Operationen (12 Fälle)

Abdominale totale mit Adnexexstirpation

Abdominale totale

Vaginale totale mit Adnexexstirpation

C. Leichte Operationen (9 Fälle)

Vordere und hintere Kolporraphie

Vaginale totale

Tumorexstirpation aus Mamma bds.

Entsprechend diesen Operationen boten sich folgende Diagnosen(s.auch Tab.17-19,Klinische Daten):

zu Gruppe A: Collum-Carcinom
Portio-Carcinom
Mamma -Carcinom

zu Gruppe B: Uterus myomatosus
Ovarialtumor bds.
Ovarialzyste mit Verwachsung
Riesenkystom
Adenocarcinom des Ovars
Corpus-Carcinom
Endometriosezyste

zu Gruppe C: Totalprolaps
Descensus vaginae
Urethro-Cysto-Rectocele
Thekazelltumor
Ovarialzyste
Mammatumor

2.Blutabnahme

Die Blutabnahme erfolgte meist einen Tag vor der Operation. War dies nicht möglich, so wurde der Zeitpunkt auf jeden Fall so gewählt, daß keine Praemedikation für die Operation unsere präoperativen Messungen beeinflussen konnte. (Über Beeinflussung der Ergebnisse durch therapeutische Maßnahmen s.unter III.)

Für die Blutentnahme wählten wir die Cubitalvenen, wobei wir vor der Operation links entnahmen, während wir postoperativ zwischen links und rechts abwechselten. Das Blut wurde aus ungestauter Vene entnommen, nur zum Auffinden der Vene wurde kurz gestaut. Lag die Nadel in der Vene, so wurde die Stauung gelöst, gewartet bis keine Stauungszeichen mehr vorhanden waren

und schließlich die Entnahme durchgeführt. Wir benutzten Einer- und Zweier -Einmalnadeln. Da wir jeweils 20ccm Blut entnehmen mußten (s. 3.), war bei schlechter Venenfüllung, besonders postoperativ, eine Entnahme durch Vakuumspritzen unumgänglich.

Mit graduierten Pipetten wurden jeweils 5ml Blut in ein Zentrifugenglas zur gleichen Menge Perchlorsäure (aus dem Kühlschrank entnommen) gegeben.

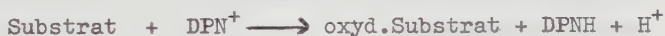
Noch am Bett der Patientin wurde der Inhalt des Glases geschüttelt, bis eine gleichmäßige Braunfärbung nachweisbar war.

3. Bestimmungsmethode

Seit der Entdeckung der Adenylsäuren wurden verschiedene Bestimmungsmethoden entwickelt (5, 20):

- a. Extraktionsmethode mit anschließender Fällungsreaktion
- b. Colorimetrische und photometrische Bestimmung
- c. Elektrophoretische Bestimmung
- d. Ionenaustauschchromatographie
- e. Papierchromatographie
- f. Enzymatische Analyse

Der zuletzt genannten Methode kommt heute die größte Bedeutung zu. Aus ihr entwickelte O. Warburg den sogenannten zusammengesetzten optischen Test, der im wesentlichen auf folgender Reaktion beruht:



Das hydrierte Diphosphorpyridinnukleotid (DPNH) zeigt im Gegensatz zu seiner nicht hydrierten Form bei einer

DPN = Diphosphorpyridinnukleotid

Wellenlänge von 340 und 366 starke Absorption (2).

Die Messung der Extinktionsänderung oder -differenz ist daher ein Maß für das umgesetzte DPN bzw. DPNH.

Der molare Extinktionskoeffizient beträgt für DPNH bei einer Wellenlänge von 366 $3,33 \times 10^3$.

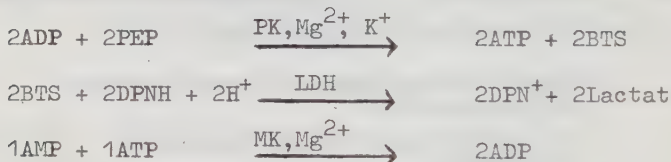
Eine andere Möglichkeit die physikalischen Eigenschaften von DPNH zu nutzen, ist die Fluorimetrie.

Die von uns angewandte Methode beruht auf der Bestimmung der Extinktionsdifferenz.

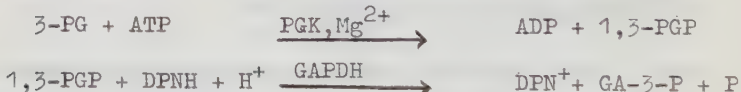
Aus der Warburg-Methode wurden die speziellen AMP-, ADP- und ATP-Bestimmungen entwickelt.

Folgende Reaktionen laufen ab:

1. AMP/ADP - Bestimmung



2. ATP - Bestimmung



Durch MgSO_4 und KCl als Ionendonator sowie Triäthanolamin als Puffersubstanz wird das erforderliche Ionenmilieu und pH -Optimum garantiert.

Wir benutzten für unsere AMP / ADP - und ATP- Bestimmung die Biochemica - Test - Combination der Firma Boehringer,

PK = Pyruvatkinase
MK = Myokinase
PGK = Phosphorglyceratkinase
GAPDH = Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase

dadurch konnten wir auf die Bereitung der nötigen Enzym-, Puffer- und Salzlösungen verzichten.

Versuchsanordnung:

Für die AMP/ADP - und ATP-Bestimmung benötigten wir 6ml Blut. Da parallel zu dieser Versuchsreihe noch eine zweite lief (BTS, KGS, Lactat prae- und postoperativ im Blut), entnahmen wir den Patienten jeweils 20ml Blut.

Wie bereits erwähnt, wurde das Blut zu je 5ml mit gleicher Menge 3,5%iger Perchlorsäure gemischt. Dieses Gemisch zentrifugierten wir 10 Min. lang bei 3000 U/min. Der Überstand wurde abgegossen und erneut bei gleicher Umdrehungszahl für 5 min. zentrifugiert. Anschließend filtrierten wir den Überstand. Vom Filtrat wurden 4 ml mit 1ml der Lösung 1 (0,43M Triäthanolamin-HCl; 0,55M K_2CO_3) versetzt und in die Kühltruhe gestellt.

Für die ATP-Bestimmung pipettierten wir 2,5ml der Lösung 1' (0,1M Triäthanolaminpuffer, $p_H=7,6$; 0,004M Magnesiumsulfat; 0,006M 3-PG), 0,05ml der Lösung 2' (0,012M DPNH) und 0,2ml vom Filtrat in eine Küvette.

Im Spektralphotometer bestimmten wir die Extinktion E_{11} . Es folgte die Zugabe von 0,05ml der Suspension 3' (4mg GAPDH/ml; 1mg PGK/ml). Nach 5 min. konnten wir E_{12} ablesen. Während der nächsten drei Minuten erfolgt pro Minute eine Ablesung, um anschließende wesentliche Reaktionsänderungen ausschließen zu können. Damit war die Messung für ATP beendet.

Es folgte die Fortsetzung der AMP/ADP-Bestimmung.

Das mit der Lösung 1 versetzte Filtrat wurde nach 10-15 Minuten der Kühltruhe entnommen, im Wasserbad auf 25°C gebracht und erneut filtriert. Wir pipettierten 2ml von diesem Filtrat, 0,15ml der Lösung 2 (0,01M Phosphoenol-Pyruvat; 1,3M KCl ; 0,4M $MgSO_4$)

0,10 ml der Lösung 3(0,009M DPNH) und 0,02 ml der Suspension 4(1mg LDH/ml) in eine Küvette.Nach 5 Minuten lasen wir E_1 ab und gaben gleichzeitig 0,02 ml der Suspension 5(1mg PK/ml)hinzu.Nach weiteren 5 Minuten wurde E_2 abgelesen.Während der nächsten 3 Minuten bestimmten wir (wie bei ATP)die Extinktionsänderung pro Minute.Nach Ablauf dieser 3 Minuten erfolgte die Zugabe von 0,02 ml der Suspension 6(2mg MK/ml)in die Küvette. Zehn Minuten später wurde E_3 bestimmt,und wieder folgten drei Ablesungen innerhalb von 3 Minuten. Damit waren die Messungen beendet.

Sie wurden im Spektralphotometer vom Typ PMQ II der Firma Zeiss bei einer Wellenlänge von 366m μ durchgeführt.Wir benutzten Glasküvetten mit 1cm Schichtdicke. Es bleibt noch zu erwähnen,daß nach jeder Lösungsmittelzugabe sorgfältig mit einem gereinigten Plastiklöffel zweimal umgerührt wurde,um eine gleichmäßige Verteilung der Reagenzien zu erzielen.Zum Pipettieren der Lösungen 2,2',3 sowie der Suspensionen 3',4,5,6 benutzten wir entsprechend markierte Blutzuckerpipetten. Auf diese Weise konnte für unsere vergleichende Bestimmung eine Fehlerquelle ,verursacht durch eventuelle Pipettenungenauigkeit,ausgeschlossen werden. Weitere Fehlerquellen versuchten wir auszuschalten durch:

- 1.Aufbewahren der Lösungen und Suspensionen bei 4°C (Haltbarkeit von mindestens 4 Wochen)
- 2.Am Arbeitsplatz wurde durch ein Eiswasserbad eine konstante Temperatur für Lösungen und Suspensionen gehalten.
- 3.Bei Verzögerung des Arbeitsganges durch äußere Umstände wurde das Blut enteiweißt und filtriert, bevor es im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt wurde.

4. Die Bestimmungen erfolgten immer innerhalb von 24h, ATP wurde sofort bestimmt.

Nach 24h wurden von uns folgende Veränderungen für ADP und AMP bei drei verschiedenen Patienten festgestellt:

<u>ADP:</u>	2,40	→	2,3 mg%	<u>AMP:</u>	2,20	→	2,3 mg%
	4,00	→	4,4 "		1,86	→	1,9 "
	2,39	→	2,5 "		1,83	→	1,8 "

b. Berechnung

Zur Berechnung des AMP-, ADP- und ATP-Gehaltes aus der gemessenen Extinktionsdifferenz werden folgende Größen benötigt (2):

- V = Volumen der Lösung in der Küvette
- v = Volumen der eingesetzten Probe
- MW = Molgew. der zu bestimmenden Substanz
- ϵ = Extinktionskoeffizient
- ΔE = gemessene Extinktionsänderung
- d = Schichtdicke in Küvette

Die Berechnung erfolgt nach dem Lambert - Beer'schen Gesetz:

$$\epsilon = \frac{\log I_0/I}{c \cdot d}$$

In der Meßküvette ist die Konzentration

$$c = \frac{\Delta E}{10^{-6} \cdot \epsilon \cdot d}$$

In der untersuchten Probe ist die Konzentration

$$c = \frac{\Delta E \cdot V}{10^{-6} \cdot \epsilon \cdot d \cdot v} \quad [\mu \text{ Mol/ml}]$$

oder

$$c = \frac{\Delta E \cdot V \cdot MW}{10^{-6} \cdot \epsilon \cdot d \cdot v} \quad [\mu \text{ g/ml}]$$

Da wir das Blut mit Perchlorsäure verdünnt haben, muß bei der Berechnung der Verdünnungsfaktor berücksichtigt werden, dabei sind folgende Größen zu beachten:

Flüssigkeitsgehalt des Blutes = 80%

Dichte des Blutes = 1,06

Folgender Verdünnungsfaktor gilt für die ATP-Bestimmung:

$$\frac{0,8 \cdot 1,06 + 1}{1} = 1,848$$

Die ATP-Konzentration erhält man durch Multiplikation der angegebenen Gleichung mit dem Verdünnungsfaktor.

$$c = \frac{\Delta E \cdot 2,8 \cdot 507,19}{10^{-6} \cdot 3,3 \cdot 10^6 \cdot 1 \cdot 0,2} \times 1,848$$

$$c_1 = \Delta E \cdot 397,6 \quad [\text{mg/100ml}]$$

Für die AMP - und ADP - Berechnung gilt im wesentlichen das gleiche, was bereits für ATP gesagt wurde, nur ist hierbei noch eine zweite Verdünnung, die durch Fällung des Perchlorats mit Lösung 1 entsteht, zu beachten.

Die beiden Verdünnungsfaktoren werden nach folgenden Gleichungen berechnet:

$$1. \frac{0,8 \cdot 1,06 \cdot 5}{5} = 1,848$$

$$2. \frac{4 + 1}{4} = 1,25$$

Es folgt für die AMP/ADP - Konzentration :

AMP:

$$c_2 = \frac{\Delta E \cdot 2,31 \cdot 347,23}{10^{-6} \cdot 3,3 \cdot 10^6 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 2} \times 2,31$$

$$c_2 = \Delta E \cdot 14,0 \quad [\text{mg}/100\text{ml}]$$

ADP:

$$c_3 = \frac{\Delta E \cdot 2,29 \cdot 427,21}{10^{-6} \cdot 3,3 \cdot 10^6 \cdot 1 \cdot 2} \times 2,31$$

$$c_3 = \Delta E \cdot 34,2 \quad [\text{mg}/100\text{ml}]$$

c.Statistische Methodik

Für die einzelnen Versuchstage wurde statistisch errechnet :

$$\text{Durchschnittswert} = \bar{x}$$

$$\begin{aligned} \text{Standardabweichung} \\ \text{des Mittelwertes} &= s_{\bar{x}} \end{aligned}$$

Folgende Formeln liegen der Berechnung zugrunde:

Durchschnittswert der Einzelwerte: $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$
(n=Zahl der Fälle pro Tag)

Varianz der Einzelwerte: $s_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$

Standardabweichung der Einzelwerte : $s_x = \sqrt{s_x^2}$

Standardabweichung der Mittelwerte : $s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$

Zur Prüfung, ob zwischen den einzelnen Untersuchungsperioden und der Vorperiode wesentliche, d.h. über den Zufall hinausgehende Unterschiede vorhanden waren, wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewandt. Dabei benutzten wir folgende Formeln:

Durchschnittswert der Differenzen(d_i) zwischen den Vergleichswerten: $\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n}$

Varianz der Differenzen: $s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n - 1}$

Standardabweichung der Einzelwerte: $s_d = \sqrt{s_d^2}$

Standardabweichung des Mittelwertes: $s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$

für t gilt : $t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$

Wir betrachten ein Ergebnis als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5% beträgt, d.h. die Zahl $P \leq 0,05 = 5\%$ ist.

P wird abgelesen aus Geigytabellen in Abhängigkeit von den Freiheitsgraden (F_g = Zahl der Differenzen minus 1).

d. Normalwerte

Über den AMP-, ADP- und ATP-Gehalt des menschlichen Blutes sind in der Literatur unterschiedliche Angaben zu finden. Im allgemeinen ist man überzeugt, daß, wie schon unter Ic erwähnt, diese Verbindungen nur intrazellulär zu finden sind. Für unsere Versuchsreihe ist diese Tatsache ohne Bedeutung, da wir unsere Werte im Gesamtblut bestimmen. Auf einen Vergleich zwischen AMP-, ADP- und ATP-Gehaltsänderung im Blut einerseits und einer Veränderung der Erythrozytenzahl andererseits soll später noch eingegangen werden.

Folgende Faktoren dürften Ursache der unterschiedlichen Messungen sein:

1. Unterschied in der Methodik (s. IIa)
2. Unterschied der Apparaturen und Geräte bei gleicher Bestimmungsmethode.
3. Unspezifische Auswahl des Spenderblutes (Krankheiten bleiben unberücksichtigt)
4. Die physiologischen Schwankungen sind weitgehend unbekannt (ev. Tagesschwankung)

Tab. 3 gibt einen Überblick über die Messungen anderer Autoren.

Tab.3

AMP	ADP	ATP	Literatur
		27,22 mg%	Sendter (71)
0,5 - 1,2	2,1 - 4,8	10 - 26,00	" Boehringer
		28,35	" Mottahedin (57)
3,4	15,5	48,80	" Vogel (79)
0 - 1,1	0 - 2,8	3,10 - 9,50	" Rottino (66)
(in 40% war AMP & ADP nicht nachweisbar)			
		35 - 55,00	" Maurer (53)
	3,59	25,86	" Overgard (58)
	3,97	28,90	"
0,48	2,39	20,10	" Weise (84)
1,32	3,35	29,98	" diese Arbeit

Die Daten für unsere Normalwerte setzen sich zusammen aus 9 praeoperativen Werten der Gruppe C (leichte Op.), 12 praeoperativen Werten der Gruppe B (mittlere Op) und drei praeoperativen Werten einer kleineren Gruppe von Patienten, an denen minimale operative Eingriffe durchgeführt wurden. Die Beeinflussung dieser Ergebnisse durch mögliche Stoffwechselerkrankungen konnte nicht ausgeschlossen werden.

Eine Abhängigkeit der ATP-Konzentration von der Erythrozytenzahl fanden wir nur teilweise bestätigt (s. Tab.4).

Tab.4 Erythrozyten und ATP-Gehalt im Blut bei drei verschiedenen Patienten.

Erys	ATP	Erys	ATP	Erys	ATP
4,33	→ 32,6mg%	4,3	→ 35,2mg%	4,6	→ 31,84mg%
2,70	→ 24,7 "	3,6	→ 29,1 "	4,3	→ 32,20 "

Wenn hierbei auch zum Teil einer Veränderung der Erythro-

zytenzahl eine entsprechende ATP-Veränderung parallel läuft, so muß doch auch zwischen den einzelnen Patienten verglichen werden, wobei recht unabhängige Schwankungen zwischen ATP-Gehalt und Erythrozytenzahl auffallen. Zum Teil wird in der Literatur eine direkte Abhängigkeit dieser Werte beschrieben(78), von Rohdewald und Weber(64b) wird jedoch auf die unterschiedliche Stoffwechseltätigkeit der Erythrozyten verwiesen, wobei das Alter der Patienten von Bedeutung sein soll. Zürcher (87) diskutiert einen vererbbar hohen ATP-Gehalt der Erythrozyten, den er auf eine Enzymaktivitätssteigerung zurückführt. Die Größe der Blutzellen soll ebenfalls eine Rolle spielen(58). Nach Pirwitz und Schmidt(60) kann der ATP- und ADP-Gehalt in kurzer Zeit um mehr als 100% steigen oder fallen. Die Leukozytenzahl soll im Verhältnis zu der großen Zahl der roten Blutzellen den ATP-Gehalt des Blutes nicht wesentlich beeinflussen(58), allerdings wird bei myeloischer Leukämie von erhöhten Adenylsäurewerten im Blut berichtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß man auch heute noch nicht genau weiß, wodurch die Höhe des Adenylsäurespiegels im Blut bestimmt wird und durch welche äußeren Faktoren er beeinflusst werden kann.

e.Ergebnisse der Messung

I. A M P bei schweren Operationen (Gruppe A)

Pat.Nr.	prae op.	post op. (1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1.	1,12	0,93	0,99	1,01	1,15	1,08	1,06	1,32
2.	1,67	1,59	1,71	1,69	1,59	1,49	1,69	1,71
3.	1,28	0,87	0,97	1,01	1,02	1,02	1,01	1,01
4.	0,99	0,98	1,13	0,94	0,94	1,01	1,13	1,02
5.	0,93	1,02	1,05	0,96	0,91	0,99	0,96	0,98
6.	0,89	0,96	0,98	1,01	1,05	1,03	1,15	0,99
7.	1,18	1,23	1,30	1,09	1,18	0,74	0,91	0,88
8.	1,52	1,68	1,65	1,44	1,49	1,54	1,70	1,70
9.	1,02	1,05	0,97	0,99	1,09	1,01	1,12	/
10.	1,79	1,64	1,61	1,83	1,70	2,05	/	/
$\bar{x}$	1,24	1,20	1,26	1,20	1,21	1,20	1,10	1,20
$s_{\bar{x}}$	0,10	0,10	0,11	0,10	0,09	0,12	0,10	0,12

Tab. 5

$\bar{x}$ =Mittelwert

$s_{\bar{x}}$ =Standardabweichung des Mittelwertes

II. A D P bei schweren Operationen

Pat.Nr.	prae op.	post op. (1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1.	3,31	2,65	2,69	2,76	2,96	2,89	2,96	3,14
2.	3,34	3,76	3,70	3,08	3,73	2,72	3,06	3,36
3.	3,45	2,69	3,00	3,34	3,28	3,03	3,03	3,13
4.	3,41	3,45	3,79	3,27	3,89	3,03	3,41	2,83
5.	2,65	3,03	3,72	2,82	2,21	2,70	2,48	2,93
6.	3,00	2,72	3,24	3,17	3,38	2,86	3,24	3,20
7.	3,11	3,38	3,45	2,96	3,41	2,00	2,07	2,82
8.	3,30	4,14	3,82	3,58	3,39	4,20	4,07	3,93
9.	2,76	2,86	3,24	3,13	3,65	3,93	2,93	/
10.	3,62	4,14	2,82	3,93	4,00	3,93	/	/
$\bar{x}$	3,19	3,28	3,35	3,20	3,39	3,13	3,03	3,17
$s_{\bar{x}}$	0,10	0,18	0,13	0,11	0,16	0,22	0,19	0,13

Tab.6

III. A T P bei schweren Operationen

Pat.Nr.	prae op.	post op.						
	(1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
1.	29,1	23,9	24,3	24,3	25,5	25,5	25,9	26,3
2.	33,2	34,5	33,8	37,8	54,1	20,7	31,8	38,2
3.	39,0	29,1	29,5	30,2	24,3	28,6	29,1	27,4
4.	33,4	29,5	29,5	27,5	25,5	31,0	31,0	30,2
5.	27,1	28,3	28,3	26,3	24,3	25,1	24,7	28,3
6.	24,2	25,1	27,9	30,2	28,7	27,8	29,8	28,7
7.	32,2	31,8	29,9	33,0	31,8	35,0	17,9	32,6
8.	25,8	31,0	31,8	28,7	31,2	34,2	33,8	33,8
9.	35,0	23,9	23,9	23,9	30,6	24,3	25,9	/
10.	36,6	29,9	20,4	32,6	44,8	30,7	/	/
$\bar{x}$	31,6	28,7	27,9	29,5	32,0	29,1	27,8	30,7
$s_{\bar{x}}$	1,54	1,11	1,27	1,35	3,06	1,17	1,59	1,40

Tab.7

Das Verhalten von AMP, ADP, ATP
nach schweren gynäkologischen Operationen
(Mittelwerte)

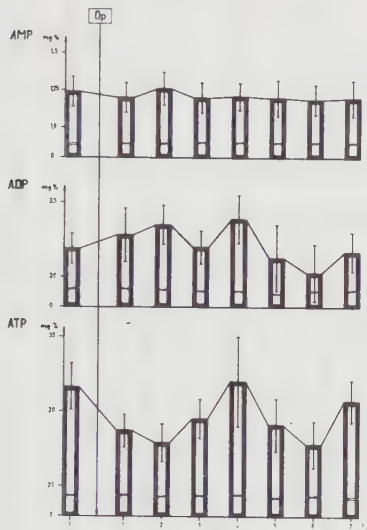


Abb. 6: Mittelwerte und Standardabweichung der
Mittelwerte für die einzelnen Versuchstage.

I. A M P bei mittleren Operationen (Gruppe B)

Pat.Nr.	prae op.	post op.						
		(1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.
11.	1,58	1,53	0,87	1,55	1,55	1,59	1,29	1,50
12.	0,99	1,01	0,96	1,01	1,01	1,01	0,98	1,03
13.	0,93	1,08	1,08	1,08	1,06	1,24	1,11	0,99
14.	1,11	1,05	1,08	1,06	1,15	1,15	1,20	1,11
15.	0,99	1,16	1,11	1,29	1,13	1,15	1,29	0,98
16.	1,08	0,95	1,01	1,01	1,06	1,03	1,05	1,13
17.	1,47	1,70	1,82	1,76	1,72	1,62	1,68	1,72
18.	1,25	1,64	1,51	1,50	1,40	1,56	1,58	1,44
19.	1,62	1,58	1,72	1,71	1,78	1,77	1,65	1,74
20.	1,60	1,75	1,75	1,93	2,10	1,78	1,92	1,90
21.	1,68	1,55	1,57	1,57	1,57	1,62	1,60	/
22.	1,90	1,90	2,07	1,82	1,82	1,96	1,42	/
$\bar{x}$	1,35	1,41	1,38	1,44	1,45	1,46	1,40	1,35
$\sigma_{\bar{x}}$	0,09	0,10	0,12	0,10	0,11	0,09	0,08	0,11

Tab.8

II. A.D P bei mittleren Operationen

Pat.Nr.	prae op.	post op.						
	(1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
11.	2,69	2,83	5,31	3,62	2,79	3,38	2,17	3,00
12.	2,38	3,03	3,17	3,48	2,79	3,31	3,10	2,86
13.	2,21	3,42	3,11	3,04	2,93	3,52	2,62	2,45
14.	3,55	3,34	3,17	2,93	3,11	2,96	2,86	2,82
15.	2,31	3,13	2,76	2,86	2,62	3,00	3,69	3,17
16.	3,07	2,93	2,96	2,79	2,97	3,21	2,41	2,90
17.	4,31	4,14	4,24	3,96	3,96	4,55	4,55	4,07
18.	2,59	3,90	3,78	3,10	2,93	3,14	2,76	2,65
19.	4,31	4,17	4,59	4,24	4,73	4,69	4,35	4,17
20.	3,96	4,93	4,41	4,31	5,69	3,43	4,20	3,96
21.	3,24	4,14	3,80	3,70	3,70	3,58	3,24	/
22.	3,79	3,24	4,48	5,27	4,34	4,14	2,89	/
$\bar{x}$	3,20	3,60	3,82	3,61	3,55	3,58	3,24	3,21
$s_{\bar{x}}$	0,22	0,19	0,23	0,21	0,28	0,17	0,23	0,20

Tab.9

III. A T P bei mittleren Operationen

Pat.Nr. prae op. post op.
(1.Tag) 2. 3. 4. 5. 6. 7.

11.	23,5	30,2	25,5	28,3	25,4	23,1	25,4	27,5
12.	25,5	23,9	30,7	29,8	26,7	29,9	29,9	27,4
13.	23,9	28,3	29,5	27,1	27,9	27,1	25,9	23,5
14.	28,7	30,2	29,9	30,2	25,1	30,6	19,5	28,3
15.	23,5	22,7	21,1	23,5	17,1	27,5	21,9	25,9
16.	30,3	29,9	29,5	27,9	27,9	27,9	27,1	31,0
17.	28,5	35,8	39,5	32,2	36,6	36,6	35,8	36,6
18.	27,5	30,7	26,7	27,1	24,3	24,3	27,5	28,3
19.	27,5	33,8	29,9	34,6	34,2	30,2	29,9	34,6
20.	36,2	32,2	35,3	39,5	41,8	35,0	39,8	36,6
21.	32,6	37,0	39,4	36,2	35,8	31,8	32,6	/
22.	37,8	34,2	34,2	34,6	36,2	37,4	37,4	/
$\bar{x}$	28,8	30,7	30,9	30,9	29,9	30,1	29,6	30,0
s_x	1,37	1,25	1,57	1,33	2,02	1,31	1,72	1,44

Tab.10

Das Verhalten von AMP, ADP, ATP
nach mittleren gynäkologischen Operationen
(Mittelwerte)

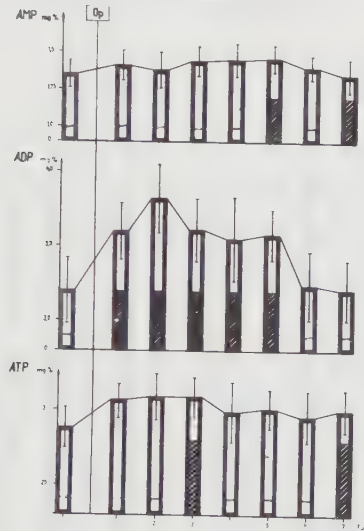


Abb. 7 : Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte für die einzelnen Versuchstage. Die gestreiften Säulen kennzeichnen signifikante Veränderungen.

I. A M P bei leichten Operationen (Gruppe B)

Pat.Nr.	prae op.	post op.						
		(1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.
23.	0,96	0,85	0,84	1,35	1,12	1,14	1,19	1,21
24.	0,99	0,95	0,86	1,03	1,02	1,06	0,98	1,01
25.	1,34	1,69	1,55	1,59	1,75	1,56	1,72	1,79
26.	1,68	1,49	1,11	1,57	1,55	1,85	1,52	/
27.	1,01	1,20	1,01	0,92	0,89	0,92	0,94	/
28.	1,34	1,04	0,95	1,01	1,07	1,03	1,16	/
29.	0,99	1,01	0,96	0,89	1,02	1,01	0,95	1,01
30.	1,76	1,96	1,97	1,91	1,91	2,01	/	/
31.	2,03	1,75	1,62	1,77	1,63	1,62	/	/
$\bar{x}$	1,34	1,32	1,21	1,35	1,33	1,36	1,22	1,26
$\sigma_{\bar{x}}$	0,13	0,13	0,14	0,13	0,13	0,14	0,12	0,19

Tab. 11

II. A D P bei leichten Operationen

Pat.Nr.	prae op.	post op. (1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.
23.	3,72	2,96	2,93	3,82	3,65	3,45	3,07	3,38
24.	2,93	3,34	2,96	3,03	3,21	3,73	3,11	3,24
25.	3,86	3,48	3,51	3,48	3,38	3,55	4,00	3,93
26.	3,35	3,80	3,42	3,73	3,65	4,27	4,79	/
27.	3,04	3,58	2,73	2,62	2,72	2,69	2,79	/
28.	3,79	3,35	2,89	2,76	3,03	3,11	3,45	/
29.	3,24	3,24	2,58	3,40	3,24	3,69	2,82	3,00
30.	4,00	4,14	4,07	4,14	4,76	4,07	/	/
31.	4,14	3,86	3,27	3,45	3,34	3,27	/	/
$\bar{x}$	3,56	3,53	3,15	3,38	3,44	3,54	3,43	3,39
$s_{\bar{x}}$	0,15	0,12	0,16	0,17	0,19	0,16	0,28	0,20

Tab.12

III. A T P bei leichten Operationen

Pat.Nr.	prae op.	post op. (1.Tag)	2.	3.	4.	5.	6.	7.
23.	42,9	37,8	41,3	37,8	36,6	36,6	39,4	39,0
24.	31,8	30,2	29,5	26,7	30,6	32,2	32,6	32,2
25.	30,7	31,8	35,0	31,8	34,6	39,8	35,0	35,0
26.	33,0	33,4	38,2	39,8	38,2	42,9	37,0	/
27.	32,6	32,2	25,1	25,5	28,3	24,7	26,7	/
28.	35,2	29,5	33,0	31,0	31,0	31,4	29,1	/
29.	25,1	25,5	25,9	27,9	25,8	26,7	23,9	24,3
30.	37,4	33,4	33,4	35,0	32,6	37,0	/	/
31.	31,8	31,8	32,6	32,2	32,6	31,8	/	/
$\bar{x}$	33,4	31,7	32,7	32,2	32,3	33,7	32,0	32,6
$s_{\bar{x}}$	1,63	1,11	1,77	1,56	1,30	1,98	2,13	3,11

Tab.13

Tabelle 5-13 zeigt die Einzelwerte und Mittelwerte in mg% sowie die Standardabweichung der Mittelwerte für unsere Bestimmungen.

Das Verhalten von AMP, ADP, ATP
nach leichten gynäkologischen Operationen
(Mittelwerte)

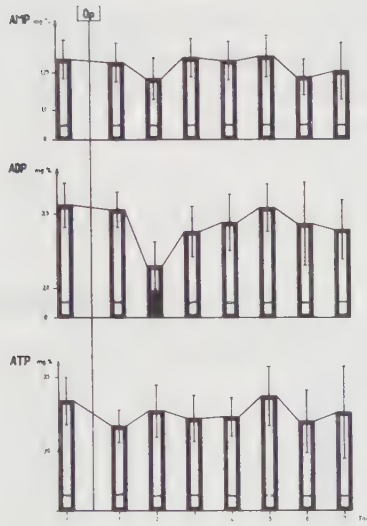


Abb. 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte für die einzelnen Versuchstage. Die gestreiften Säulen kennzeichnen signifikante Veränderungen.

f.Statistische Auswertung

Wie bereits erwähnt , ist die Zahl P ein Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit.Aus den folgenden Tabellen kann P, bzw.die Signifikanz der Ergebnisse,abgelesen werden.
Jeder P-Wert entspricht einem Vergleich zwischen prä-und postoperativ gefundenen Werten.

Erster Tag = Tag der Operation

Tab.14 Schwere Operationen (Gruppe A)

I.AMP

Vergleich zwischen Kontrolltag und	P	Signif.
1.Tag	0,4	Ø
2.Tag	0,7	Ø
3.Tag	0,3	Ø
4.Tag	0,5	Ø
5.Tag	0,5	Ø
6.Tag	0,8	Ø
7.Tag	0,95	Ø
II.ADP		
1.Tag	0,6	Ø
2.Tag	0,4	Ø
3.Tag	0,8	Ø
4.Tag	0,1	Ø
5.Tag	0,8	Ø
6.Tag	0,5	Ø
7.Tag	0,9	Ø

III.ATP

Vergleich zwischen Kontrolltag und	P	Signif.
1.Tag	0,1	Ø
2.Tag	0,1	Ø
3.Tag	0,2	Ø
4.Tag	0,9	Ø
5.Tag	0,3	Ø
6.Tag	0,6	Ø
7.Tag	0,95	Ø

Tab.15 Mittlere Operationen (Gruppe B)

I.AMP

1.Tag	0,2	Ø
2.Tag	0,7	Ø
3.Tag	0,1	Ø
4.Tag	0,1	Ø
5.Tag	0,02	+
6.Tag	0,5	Ø
7.Tag	0,05	+

II.ADP

1.Tag	0,05	+
2.Tag	0,02	+
3.Tag	0,05	+
4.Tag	0,05	+
5.Tag	0,05	+
6.Tag	0,8	Ø
7.Tag	0,6	Ø

III.ATP

Vergleich zwischen Kontrolltag und	P	Signif.
1.Tag	0,1	Ø
2.Tag	0,2	Ø
3.Tag	0,05	+
4.Tag	0,4	Ø
5.Tag	0,2	Ø
6.Tag	0,5	Ø
7.Tag	0,05	+

Tab.16 Leichte Operationen (Gruppe C)

I.AMP

1.Tag	0,8	Ø
2.Tag	0,2	Ø
3.Tag	0,95	Ø
4.Tag	0,9	Ø
5.Tag	0,9	Ø
6.Tag	0,6	Ø
7.Tag	0,2	Ø

II.ADP

1.Tag	0,8	Ø
2.Tag	0,02	+
3.Tag	0,3	Ø
4.Tag	0,5	Ø
5.Tag	0,9	Ø
6.Tag	0,95	Ø
7.Tag	0,8	Ø

III.ATP

Vergleich zwischen Kontrolltag und	P	Signif.
1.Tag	0,2	Ø
2.Tag	0,6	Ø
3.Tag	0,4	Ø
4.Tag	0,4	Ø
5.Tag	0,9	Ø
6.Tag	0,5	Ø
7.Tag	0,99	Ø

Zusammenfassend lässt sich sagen :

Gruppe A zeigte keine Veränderungen im AMP,ADP- und ATP-Gehalt, die sich statistisch sichern ließen. In Gruppe B jedoch fanden wir mehrere signifikante Ergebnisse, die sollen später besprochen werden. Für Gruppe C ergab sich ein signifikanter Wert für ADP.

III . D i s k u s s i o n

Der operative Eingriff am menschlichen Organismus ist einer traumatischen Schädigung vergleichbar. Gewisse Unterschiede zwischen Trauma und Operation dürfen hierbei natürlich nicht übersehen werden. Während bei letzteren der schädigende Eingriff in Narkose erfolgt, trifft das Trauma den Menschen unerwartet. Man muß also einen psychischen Faktor, der beim Trauma durch den Schock noch hinzukommt, berücksichtigen. Andererseits ist ein Patient schon Stunden vor der Operation erregt, was auch eine Beeinflussung des Stoffwechsels zur Folge haben kann. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Trauma und Operation ist aber die prophylaktische Therapie vor und die substituierende Therapie während der Operation, beides unterbleibt bei plötzlicher traumatischer Schädigung.

Obgleich die erwähnten Unterschiede nicht bedeutungslos sind, erscheint uns ein Vergleich zwischen der postoperativen postraumatischen Stoffwechsellaage möglich, denn sowohl beim Trauma wie bei der Operation sind Zellschädigung, Blutverlust und die darauf beruhende Stoffwechselveränderung die wichtigsten Komponenten.

Beim Vergleich der prä- und postoperativen Werte in der Gruppe A (Schwere Operationen) fällt auf, daß nicht eine signifikante Abweichung zu finden ist. Man müßte annehmen, daß bei den ausgedehnten operativen Eingriffen, wie sie bei dieser Gruppe erfolgten, eine offensichtliche Stoffwechselbeeinflussung und damit Veränderung der Energiebilanz anzutreffen sei. Nach Stuhlfauth (73) ist das Ausmaß der postoperativen Stoffwechselveränderung nicht nur von der Schwere des Eingriffes abhängig, mindestens die gleiche

Bedeutung kommt nach seiner Meinung dem Zustand des Patienten zu, wobei sein Ernährungszustand und die Reaktionsfähigkeit seiner stoffwechselregulierenden Hormon- und Enzymsysteme zu berücksichtigen sind, d.h. also, daß man bei schweren Operationen nicht unbedingt entsprechend intensive Stoffwechselentgleisungen oder -veränderungen erwarten darf, vor allem dann nicht, wenn der Zustand des Patienten durch therapeutische Maßnahmen gestützt und der Stoffwechsel laufend kontrolliert wird, wie es besonders bei Operationen der Gruppe A geschieht.

Wenn wir auch keine statistisch gesicherten Differenzen in den Ergebnissen der Gruppe für schwere Operationen finden konnten, so soll doch nicht unerwähnt bleiben, daß unmittelbar nach der Operation ein ATP- und AMP-Abfall, wenn auch gering, sowie ein ADP-Anstieg festzustellen war.

Den ADP-Anstieg könnte man als Zeichen des vermehrten ATP-Abbaus, den AMP-Abfall als Verbrauch für ATP-Synthese bei gesteigerten ATP-Abbau deuten. Am vierten postoperativen Tag steigen ATP und ADP über ihren Ausgangswert an, während AMP darunter bleibt. Es ist also in diesem Bereich eine vermehrte Synthese zu vermuten, bei der AMP als Baustein verbraucht wird.

Bei Gruppe B (mittlere Operationen) liegen alle postoperativen Mittelwerte für ATP über dem präoperativen Ausgangswert. Es entsteht also nach der Operation vermehrt ATP, ein verminderter Abbau dürfte auf Grund der postoperativen Stoffwechselbelastung auszuschließen sein.

ADP und AMP sind ebenfalls erhöht. Der Anstieg aller drei Substanzen im Blut läßt entweder einen vermehrten Umsatz im gesamten Adenylsäuresystem vermuten oder gibt eine Bestätigung der Annahme, daß durch Zellschädigung der Nukleotidgehalt im Gesamtblut ansteigt. Eine signifikante Erhöhung besteht nur für den fünften und siebenten Tag bei

AMP, bei ADP für den ersten bis fünften Tag und bei ATP nur für den dritten und siebten Tag.

Bei den leichten Operationen (Gruppe C) ist unmittelbar nach der Operation ein geringes Absinken der drei Verbindungen zu beobachten. Während ATP am zweiten Tag wieder ansteigt, zeigen AMP und ADP einen weiteren Abfall und steigen erst am dritten Tag wieder an. Statistisch gesichert ist nur der ADP-Abfall am zweiten Tag. Am siebten Tag liegen für alle drei Verbindungen die Werte unter den präoperativen Ergebnissen. Es liegt also eine Verminderung der Gesamtadenylsäuren vor, was für einen Abbau der Adenin-nukleotide spricht, der über die Mononukleotidstufe hinaus geht. Eine Bestätigung für diese Möglichkeit liefert die Arbeit von Karitzky (35).

Es folgt ein Vergleich zwischen unseren Untersuchungen und den Ergebnissen anderer Autoren, die sich mit ähnlichen Problemen beschäftigt haben.

Die Tatsache, daß nach ausgedehnter Gewebsschädigung der posttraumatische Schock auftreten kann, ist allgemein bekannt, die auslösende Ursache jedoch ist umstritten.

Als sogenannte Schocksubstanz wurde in der Literatur schon öfter die Adenosintriphosphorsäure diskutiert, einmal, weil man ihren Anstieg im Blut nachweisen konnte, zum anderen wegen ihrer stimulierenden Wirkung auf die Nebennierenrinde (ACTH-Wirkung), wobei noch unklar ist, ob die Wirkung direkt oder indirekt (über Hypophyse) erfolgt. Der posttraumatische Anstieg der ATP und ihrer Derivate im Blut wird auf die ausgedehnte Gewebsschädigung zurückgeführt, außerdem soll es während des Schocks zu einem Erythrozytenzerfall kommen, wodurch die Nukleotide der Erythrozyten freigesetzt werden und einen Anstieg im Serum, nicht aber im Gesamtblut, hervorrufen.

Für Kovack u. a. (41,67,75) ist der ATP-Mangel ein wesentliches Kriterium des Schockzustandes, da sie diesen auf einen Energiedefizit zurückführen. Sie vermuten eine Störung der ATP-Resynthese im Schock. Von Maurer und Pfeffer(55) wird ein Abfall der ATP im Blut nach unspezifischen Reizen auf einen erhöhten Bedarf dieser Substanz in Geweben und Organen zurückgeführt. Sie konnten einen Abfall nach drei bis fünf Tagen finden, was nach ihrer Meinung mit Störungen im neuroendokrinen System sowie im Mineral- und Eiweißhaushalt zusammenfällt, wie sie nach operativen Eingriffen, Traumen u.ä. auftreten können.

C. Scheibe und Stuhlfauth(67,73) sehen ebenfalls im Abfall des Hauptenergieträgers ATP das wichtigste Charakteristikum der postoperativen Stoffwechselstörung, die nach ihrer Ansicht im wesentlichen auf einer Verwertungsstörung beruht. Ungefähr nach sechs Tagen konnte Scheibe eine Normalisierung dieser Werte registrieren.

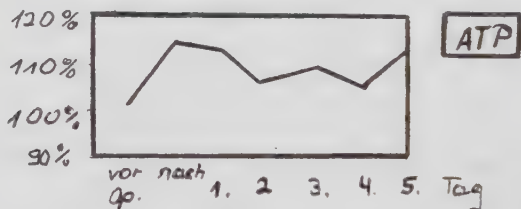
Wenn wir unsere Einzelwerte bei den verschiedenen Patienten der drei Gruppen betrachten, so fällt auf, daß sowohl in der postoperativen Phase wie in der präoperativen Phase erhebliche Schwankungen auftreten, d.h. also, daß bereits die Ausgangswerte differieren und im postoperativen Stadium ebenfalls beträchtliche individuelle Unterschiede deutlich werden.

Stellen wir unsere Ergebnisse den Angaben in der Literatur gegenüber, so müssen wir sagen, daß bei unserer Versuchsreihe weder ein eindeutiger Anstieg noch Abfall von ATP und ihren Derivaten festzustellen war. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wir auf eine sichere Deutung der einzelnen signifikanten Werte verzichten müssen. Eine therapeutische Zufuhr von ATP im postoperativen Stadium erscheint uns auf Grund unserer Ergebnisse nicht sehr sinnvoll.

Von Scheibe (67) wird für das postoperative Stadium eine

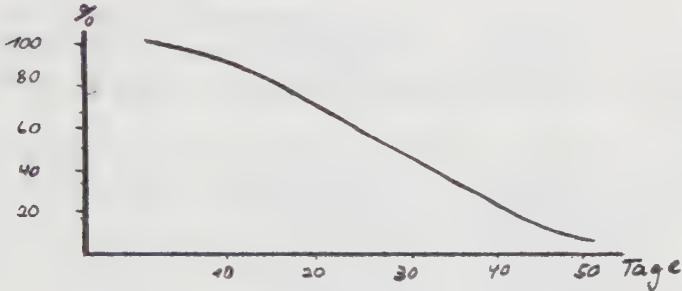
parenterale Zufuhr leicht abbaubarer Zuckerlösungen empfohlen. Er konnte nachweisen, daß durch intravenöse Fruktosegaben der ATP-Spiegel postoperativ im Blut einen Anstieg zeigte, während bei Verzicht auf Fruktoseinfusionen ein postoperativer ATP-Abfall zu beobachten war. Hockerts und Lambrecht(29) wiesen ebenfalls einen Anstieg des energiereichen Phosphates im Blut nach i.v. Fruktosegabe nach, Thorn und Busch(77) dagegen konnten einen solchen Anstieg bei Kaninchenversuchen nicht bestätigen. Da nun bei unserer Versuchsreihe fast allen Patienten Laevulose verabreicht wurde, ist zu bedenken, daß dadurch eventuell ein signifikanter ATP-Abfall verdeckt, bzw. ein Anstieg vorgetäuscht wurde.

Abb. 9 zeigt den Anstieg von ATP (nach Scheibe, 67) nach parenteraler Zufuhr einer Zuckerlösung.



Wie aus den klinischen Daten der Patienten ersichtlich (s. Tab. 17-19), erhielten die meisten Patienten Bluttransfusionen, hierbei ist zu erwähnen, daß wir die Konserven nicht auf ihren Gehalt an Adenylsäuren untersuchten. Nach W. Laves(43) können Transfusionen einen Nukleotidanstieg im Plasma durch Zerfall der transfundierten Erythrozyten verursachen. Für das Gesamtblut soll der Anstieg jedoch unbedeutend sein. Die von uns benutzten Blutkonserven waren mit ACD-Stabilisator versetzt und nicht älter als 21 Tage.

Abb. 10 zeigt den ATP-Verlust in Konserven, bedingt durch die Abnahme der Glykolysefähigkeit der Erythrozyten (nach Roth, 65).



Inwieweit der veränderte ATP-Gehalt der transfundierten Konserven das Bild im Patientenblut bei unserer Versuchssreihe beeinflusst hat, ist nicht zu sagen. Dieser Punkt sollte nur als mögliche Fehlerquelle noch erwähnt werden. Manche Pharmaka (2,4-Dinitrophenol, verschiedene Antibiotika) sowie Stoffwechselprodukte von Bakterien bewirken eine Hemmung der oxydativen Phosphorylierung. Strophantin und Digitalis fördern die ATPase-Aktivität. Da die operierten Patienten unter einer strengen therapeutischen Kontrolle stehen, ist eine Beeinflussung unserer Ergebnisse und Verschleierung eventueller Signifikanzen nicht auszuschließen.

IV. Zusammenfassung

Es war die Aufgabe dieser Arbeit, festzustellen ob post operationem innerhalb von sieben Tagen signifikante Veränderungen im AMP-, ADP- und ATP-Gehalt des Blutes nachweisbar sind.

236 Blutproben wurden untersucht. Die Messung der AMP, ADP und ATP erfolgte mit Hilfe der enzymatisch-optischen Bestimmungsmethode.

Wir teilten die Patienten entsprechend der durchgeführten Operation in drei Gruppen ein :

- A. Schwere Operationen
- B. Mittelschwere Operationen
- C. Leichte Operationen

Im wesentlichen konnten wir nur für die Gruppe B und dabei nur für ADP einen statistisch gesicherten Anstieg innerhalb von fünf Tagen post operationem feststellen. Die Ergebnisse und eventuelle Fehlerquellen wurden diskutiert.

Klinische Daten zu den Patienten

(Tab.17-19)

Tab.17, Schwere Operationen (Gruppe A)

Nr.	Diagnose	Operation	Praemedikation	i.v.Therapie	Temp.	Hb. Ery Leuk.
1.	Ca. Colli I	Wertheim- Meigs	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	2000ml Blut 1000ml Sterof. 1000ml Laevul.	36,5	13,8
2.	Ca. Portio.I	Wertheim- Meigs	50mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Blut 500ml Laevul. 500ml Sterof.	36,2	12,4
3.	Ca. Mammae sinistrae	Radikalop.		1500ml Sterof. 500ml Laevul.	37,0	14,2 4,18 6200
4.	Ca. Colli I	Wertheim- Meigs	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 1500ml Laevul. 500ml Sterof.		
5.	Ca. Mammae sinistrae	Radikalop.	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 500ml Laevul.		
6.	Ca. Mammae sinistrae	Radikalop.	50mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 1500ml Laevul. 1000ml Sterof.	36,2	14,4 4,5 6000
7.	Ca. Colli I	Wertheim- Meigs	50mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	2000ml Blut 1000ml Sterof. 500ml Laevul.	36,7	11,5 3,7 7700
8.	Ca. Colli I	Schauta	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Sterof. 1000ml Laevul.	37,2	12,9 4,2 6500
9.	Ca. Colli I	Wertheim- Meigs	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 650ml Laevul.		16,3
10.	Ca. Portio.	Wertheim- Meigs	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Laevul. 1000ml Sterof.	37,6	12,7 4,0 10400

Tab.18,Mittlere Operationen (Gruppe B)

Nr.	Diagnose	Operationen	Praemedikationen	i.v. Therapie am Op.-Tag	Temp.	H b Ery Leuk.
11.	Ut.myom. Desc.vag.	Abd.tot.& Adnexexst. bds.	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 1000ml Laevul. 500ml Sterof.	36,6 4,1 8000	13,5 4,1 8000
12.	Ut.myom. Cysto-& Rectocele	Abd.tot.& Adnexexst. bds.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Blut 1000ml Laevul. 1000ml Sterof.	37,2 4,1 10000	11,3 4,1 10000
13.	Ut.myom.	Abd.tot. Adnexexst. dext.	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Blut 1000ml Laevul. 1000ml Sterof.	36,3 4,2 15000	12,2 4,2 15000
14.	Riesenkys- tom & Ut.myom.	Abd.tot.& Adnexexst. bds.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 1000ml Laevul. 1000ml Sterof.	37,2 4,1 10000	14,7 4,1 10000
15.	Ov.-Tu. bds.	Abd.tot.& Tumorexst. bds.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	2000ml Blut 1000ml Laevul. 1000ml Sterof.	36,7 3,6 9900	11,5 3,6 9900
16.	Ca.-corp.	Vag.tot.& Adnexexst. bds.	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Blut 1000ml Laevul. 500ml Sterof.	36,9 4,1 10000	11,8 4,1 10000
17.	Endometrio- sezyste	Abd.tot.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Blut 1000ml Laevul. 500ml Sterof.	36,6 3,4 6400	12,2 3,4 6400
18.	Ut.myom.	Abd.tot.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	2000ml Blut 1000ml Sterof. 1000ml Laevul.	36,8 3,7 6200	11,5 3,7 6200
19.	Ov.-Zyste	Abd.tot.& Adnexexst. bds.	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 1000ml Sterof. 500ml Laevul.	37,0 4,3 5500	13,5 4,3 5500
20.	Ov.-Tu- bds.	Abd.tot.& Tumorexst. bds.	50mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	2000ml Blut 1000ml Sterof. 500ml Laevul.	36,5 4,1 7900	14,1 4,1 7900
21.	Ov.-Tu.	Abd.tot.& Adnexexst. bds.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1500ml Blut 1000ml Laevul. 1000ml Sterof.	37,0 4,4 5200	13,3 4,4 5200
22.	Adenoca. d.Ovars	Abd.tot.& Adnexexst. bds.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	2000ml Blut 1000ml Sterof. 500ml Laevul.	37,3 4,1 6000	12,2 4,1 6000

Tab.19, Leichte Operationen (Gruppe C)

Nr.	Diagnose	Operation	Praemedikation	i.v.	Therapie	Temp.	Hb.
					am Op.-Tag		Ery. Leuk.
23.	Desc.vag. ant.&post.	vord.& hint. Kolp.	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	200ml Laevul. 1000ml Sterof.	36,6	14,0 4,3 5000	
24.	Totalpro- laps	Neugeb.- Lefort- Labhardt	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	500ml Blut 1000ml Sterof. 1200ml Laevul.	36,3	14,7 4,6 6800	
25.	Desc.ut. Cystocele	Vag.tot.& Labhardt	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Sterof. 1000ml Laevul.	36,3	14,0 4,3 5000	
26.	Ov.-Zyste	Exstirp. d.Zyste	100mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	500ml Blut 1000ml Sterof. 500ml Laevul.	36,8	12,4 3,8 6500	
27.	Cysto-, Urethro-, Rectocele	vord.& hint. Kolp.mit Le- vatorenpplast.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Blut 1000ml Sterof. 1000ml Laevul.	36,9	13,6 4,3 10800	
28.	Meigs- Syndrom	Adnexext. dextr.	50mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	1000ml Blut 1000ml Sterof. 1000ml Laevul.	36,2	13,6 4,3 8000	
29.	Mamma-Tu. bds.	Tu.-Exstirp.	50mg Dolantin 0,5mg Atropin		37,1	14,4 4,5 16200	
30.	Urethro-, Cysto-, Rectocele	vord.& hint. Kolp.	75mg Dolantin 50mg Atosil 0,5mg Atropin	500ml Blut 300ml Laevul. 1000ml Sterof.	36,4	13,5 4,2 8200	
31.	Totalprol. ut.et vag.	Neugeb.- Lefort- Labhardt	50mg Dolantin 25mg Atosil 0,25mg Atropin	500ml Blut 1000ml Laevul.	36,6	14,4 4,2 6300	

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Bauer, K.H.
Das Krebsproblem 2.Aufl.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963
2. Bergmeyer, H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Weinheim/Bergstr. 1962
a.S.5
b.S.36-37
3. Blume, E., H.Börnig, H.Frander, H. Thieler, K.Thielmann
Veränderungen des ATP-Gehaltes, der ATP-Spaltung,
der Mitochondrienfunktion u.des Sedimentations-
verhaltens der Leberzellfraktion nach CCl_4 -Schädigung
Hoppe-Seyler's Zschr.Physiol.Chem.328(1962), 145-163
4. Boda, D., A.Kiss
Beziehung zwischen Energieumsatz und Flüssigkeits-
austausch der Zellen
Acta paediatr.Helvetica 10(1955), 17-27
5. Boettge, Jaeger, Mittenzwei
Das Adenylsäuresystem
Arzneimittelforschung 7(1957), 24-29
6. Brachet, J.E.Mirsky
The Cell Vol.2
New York-London 1961, 8378, 402
7. Breuer, H., H.K.Parchwitz
Über das Verhalten der ATPase in der Milz und
Leber totalbestrahlter Mäuse
Strahlentherapie 108(1959), 93
8. Brüchner, Chr., J.Simon
Adenosin-5-Monophosphorsäure
Hippokrates Stuttgart 31(1960), 162-166
9. Casasola, M., B.Dilenarda
Erfahrung mit einem neuen kreislaufwirksamen
Geriatikum
Therap.Gegenw.101 (1962), 73-74
10. Dianzani, M.U.
The Content of Adenosine Polyphosphates in
Fatty Livers
J.biochem.65(1957), 116-123

11. Döring, H. J., H. Kammermeyer, A. Hildebrandt
Die energiereichen Phosphate des Myokards im
Zustand der Suffizienz u. Insuffizienz nach Studien
am Herz-Lungenpräparat
Pflügers Arch. Physiol. 272(1960/61), 86-87
12. Eliel, L. P., O. H. Pearson, F. C. White
Postoperative Defizit of Potassium and Metabolic
Alkalosis
J. clin. Invest. Lancaster 31(1952), 419-430
13. Elroy, S. D.
ATP-Schlüssel zum Geheimnis des Lebens
Universum, Natur, Technik 15(1960), 34-36
14. Embden, G., M. Zimmermann
Über die Bedeutung der Adenylsäure für die
Muskelfunktion
Zschr. physiol. Chem. 167(1924), 137-140
15. Felix, A.
Physiologische Chemie
Heidelberg 1951
16. Felix, K.
Die Energieproduktion in der tierischen Zelle
Münch. med. Wschr. 94(1952), 2237-2243
17. Fleckenstein, A., G. Langstfeld, H. Antoni
Inotrope Effekte von ATP u. Adrenalin am hypodynamen
Froschmyokard
Pflügers Arch. Physiol. 272(1960/61), 87-88
18. Frink, P.
Über die Bindung biogener Amine an die Adenosin-
phosphorsäuren
Med. Diss. Düsseldorf 1965
19. Gaarder, A., J. Jonson, S. Laland, A. Hellem, P. A. Owren
ADP in Red Cells as a Factor in the Adhesiveness
of Human Blood Platelets
Nature, London 192(1961), 531-532
20. Gerber, J.
Das Adenylsäuresystem, seine Bestimmungsmethode,
physiologische Bedeutung, pharmakologische Wirkung
und therapeutische Verwendung
Naturwissenschaftliche Rdsch. 11(1958), 56-58

21. Gercken, G.
Glucose, Milchsäure, ATP-u. ADP-Konzentration im arteriellen u. venösen Koronarblut des Hundes bei O_2 -Mangel
Pflügers Arch. Physiol. 272(1961), 323-335
22. Gottstein, U., W. Niedermayer
Über die Wirkung von AMP u. ATP auf die Hirndurchblutung
Klin. Wschr. 36(1958), 972-973
23. Golsorkhi, S.
Beeinflussung des ATP-Gehaltes und der Fettsäuresynthese durch hemmende und fördernde Faktoren
Med. Diss. München 1964
24. Green, H. N., H. B. Stoner
The Present Status of the Adenine Nucleotids in the bodily Response to Injury
Brit. Med. J. 1950/1, 805-809
25. Harbers, E.
Die Nucleinsäuren
Stuttgart 1964
26. Heidemann, G.
Die Muskeladenylsäurebehandlung bei kardiovaskulärer Erkrankung
Münch. med. Wschr. 98(1956), 1631-38
27. Hess, H.
Die Wirkung intraarterieller O_2 -Insufflationen bei Patienten mit obliterierenden Gefäßerkrankungen
Medizinische 1956/1, 374-378
28. Hess, H.
Die Wirkung von Adenylverbindungen auf die Durchblutung des ruhenden Skelettmuskels des Menschen
Klin. Wschr. 33(1955), 525-527
29. Hookert, Th., W. Lamprecht
Die Beeinflussung der Herzgenetik durch Adenosinphosphate (ATP, ADP, AMP) u. Glucosesubstrate nach Fruktose- u. Glucosegabe
Medizinische 1957/1, 289-292

30. Hoffmann, W. S.
Crystalline Adenine Nucleotide from Blood
J. Biol. Chem. Baltimore 63(1925), 675-679
31. Hohorst, H. J., F. H. Kruetz, Th. Bücher
Über Metabolitgehalt u. -konzentration in der Leber
der Ratte
Biochem. Zschr. 332(1953), 18-46
32. Hollmann, W., H. Venrath, B. Spellerberg
Untersuchung zur Frage der Leistungssteigerung
durch ATP
Zschr. exper. Med. 131(1953), 228-237
33. Hornykiewytsch, Th., H. Stender
Das Verhalten der ATP nach einzeitiger Bestrahlung
in verschieden hohen Strahlendosen in vitro
Strahlentherapie 96(1955), 100
34. Jaisle, F., K. Cretius
Untersuchung zum Verhalten der ATPase des mensch-
lichen Uterusmuskels
Arch. Gynäk. München 196(1961/62), 266-267
35. Karitzky, D.
Verhalten des ATP-Gehaltes u. Kreatinphosphatgehaltes
sowie der mechan. Leistungsfähigkeit des Herzens
nach Erholung von längerdauernder Asphyxie
Med. Diss. Freiburg 1964
36. Karlson, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie 4. Aufl.
Stuttgart 1964
a. S. 184
b. S. 332
37. Keiderling, W., F. Wöhler, O. Westphal
Über bakterielle Reinstoffe
Arch. exper. Path. Pharmac. 217(1953), 293-311
38. Kellerer, H.
Statistik im modernen Wirtschafts- u. Sozialleben
Hamburg 1960
39. Kleinsorge, H., H. Schuchardt
Der Einfluß einer ATP-Komplexverbindung auf
den Blutzucker
Munch. med. Wschr. 96(1954), 227-229

40. Klemperer, H.
Thyroid Hormone and Oxydative Phosphorylation
J. biochem. 60(1955), 122-127
41. Kovack, A. G. B.
Stoffwechselveränderungen im Schock
Zschr. ärztl. Fortbild. 49(1955), 679-689
42. Kowlessar, C. D., R. K. McEvoy
Desoxyribonuclease-Aktivität in Pancreaticdisease
J. clin. Invest, Lancaster 35(1956), 1326-1329
43. Laves, W.
Über das Plasma-Nucleotid-Phänomen
des Blutes bei Hypoxämie
Münch. med. Wschr. 98(1956), 1
44. Lehnartz, E., B. Flaschenträger
Einführung in die chemische Physiologie 10. Aufl.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952
45. Le Page, C. A.
Biological Energie Transformations during Shock
as shown by Tissue Analyses
Amer. J. Physiol. 146(1954), 267-261
46. Lettré, H.
Neuere Ergebnisse über den Chemismus der Zellteilung
Zschr. inn. Med. 5(1950), 528-529
47. Leuthardt
Physiologische Chemie 15. Aufl.
Berlin 1963
S. 502
48. Lohmann, K.
Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel
Naturwissenschaften, Berlin 17(1929), 624-625
49. Lohmann, K.
Über die Aufspaltung von Adenylpyrophosphorsäure
u. Argininphosphorsäure im Krebismuskel
Biochem. Zschr. 262(1935), 109-119
50. Löhr, G. W.
Zellstoffwechsel und Alterung der Zelle
Klin. Wschr. 37(1959), 833-843

51. Martius, C.
Die Oxydative Phosphorylierung und ihre hormone-
nelle Steuerung
Medizinische 1957/1, 223-225
52. Maurer, J.
Über die Wirkung ionisierender Strahlen
Klin. Wschr. 32(1954), 37-39
53. Maurer, J., K.H. Pfeffer
Das Verhalten der ATP im Schock
Wien. klin. Wschr. 66(1954), 317
54. Maurer, J., K.H. Pfeffer
Veränderungen der ATP im Blut u. der 17-Keto-
steroideausscheidung im Urin im Verlauf von Röntgen-
tiefenbestrahlung
Strahlentherapie 92(1953), 19
55. Maurer, J., K.H. Pfeffer
Das Verhalten der ATP u. der 17-Ketosteroide
nach Röntgenbestrahlung bei Kaninchenböcken
Klin. Wschr. 31(1953), 902-905
56. Maurer, J.
Zur Frage des Strahlenschutzes durch i.v. Gaben
von ATP
Strahlentherapie 96(1955), 625
57. Mottahedin, M.
Untersuchung zur Bestimmung von ATP im Blut
unter verschiedenen Bedingungen
Med. Diss. Heidelberg 1959
58. Overgard-Hansen, K. Jørgensen
Adenine Nucleotides in Human Blood
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12(1960), 10-17
59. Partmann, W.
Aktivierung der ATP-Spaltung im Warm- u. Kalt-
blütermuskel
Zschr. Ernährungsw. 2(1961/62), 70-90
60. Pirwitz, J. H. Schmidt
Die Aktivität der ATP-dephosphorylierenden
Fermente
Klin. Wschr. 35(1957), 661-663

61. Prakerd, T.A.J.
Chemical Changes in Stored Blood ,with Observations
on the Effects of Adenosin
J.biochem.64(1956),209-213
62. Reynolds, B.L., J.B.Codington, T.W.Buxton
A Study of the Response of Injured Tissues
to the Coenzyme Adenosin-5-Monophosphat
Surgery, 6Louis 44(1958),33-41
63. Richterich, R.
Enzymopathologie
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958
64. Rohdewald, M., M.Weber
Über den papierchromatisch ermittelten Gehalt
von Phosphorverbindungen in der saurelöslichen
Fraktion des Blutes
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 306(1957),90-95
311(1958),239
65. Roth, W.
Das Verhalten der Glykolysefähigkeit der Ery's u.
der Konzentration an Milchsäure im Laufe der Kon-
servierung menschl.Blutes
Med.Diss.Berlin 1963
66. Rottino, A., G.T.Hoffmann, H.Albaum
Adenine Nucleotide of Red Blood Cells of Normal
Individuals and of Patients Suffering from Hodgkin's
Diseases and other Diseases
Blood, Baltimore 7(1952),836-841
67. Scheibe, O.
Die Energiezufuhr im postoperativen Stadium
Arch.klin.Chir.Berlin 292(1959),124-128
68. Schmidt, W.
Allgemeine Chirurgie 5.Aufl.
Leipzig 1964, 3.599
69. Seige, K., Thierbach
Adenosinphosphorverbindungen in der Therapie
des Diabetes mellitus
Therap.Gegenw.101(1962),69-72
70. Selye, H.
Stress u.Altern
Bremen 1962

71. Sendter, M.
Über die Einführung eines modernen ATP-Tests
in die klinische Praxis
Med.Diss.München 1958
72. Sheldon, A.M.
Vergleichende Untersuchungen mit ATP und Brady-
kinin hinsichtlich ihrer Wirkung als gefäßaktive
Substanzen
Med.Diss.München 1964
73. Stuhlfauth, K., A. Engelhardt-Göckel, K. Plessner, B. Steinhuber
D. Wollheim
Untersuchung über die Störung des Stoffwechsels
nach Operationen und deren therapeutische Beein-
flussung durch Kohlehydrate
Zschr.klin.Med. 153(1955-56), 287-310
74. Sylm-Rapoport, G. Jakobasch, H. Roigas
2,3-PGase-Mangel als mögliche Ursache erhöhtem
ATP-Gehaltes
Fol.haemat. 83(1965), 363-365
75. Talaat, M., H. Mässon, J. A. Schilling
Effect of Adenosinetriphosphat Administration
in Irreversible Hemorrhagic Shock
Surgery, St. Louis 55(1964), 813-19
76. Thielmann, K. Untersuchung über die Geschwindigkeit des ATP-
Umsatzes in der normalen und der geschädigten
Leber
Med.Diss.Jena 1965
77. Thorn, W., E. W. Busch, A. Philippu, F. Liemann
ATP-, ADP-, AMP, Pyruvat- u. Laktatgehalt in Blut
u. Leber nach i.v. Fruktose- u. Mannosebelastung
Pflügers Arch. Physiol. 272(1960-61), 490-504
78. Vogel, G.
Das Adenylsäuresystem im Blut des Herzkranken
Klin. Wschr. 36(1958), 979-982
79. Vogel, G.
Zur quantitativen photometrischen Bestimmung der
freien Adennucleotide im menschlichen Blut
Arch. exper. Path. Pharmac. 233(1958), 499-505

80. Vogel, G.
Das Adenylsäuresystem der Erythrocyten des menschlichen
Blutes bei verschiedenen Krankheiten unter besonde-
rer Berücksichtigung des Formenkreises der Hyperthyreose
Klin.Wschr.36(1958),975-979
81. Voth, D., W. Klaus
ATPase - Aktivität u. Ca-Bindung von Skelett- u. Herz-
muskelgranula
Arch.exper.Path.Pharmak. 251(1965),148-149
82. Waltz, H.
Über das enzymatische Verhalten der d-3-Phosphor-
glycerinaldehyd-Dehydrogenase während der Blutkon-
servierung
Med.Diss.Berlin 1964
83. Weber, E.
Die Beeinflussung säurelöslicher P-Verbindungen in
Rattenerythrocyten durch intraperitoneale Verabreichung von
Adenosin, AMP, ATP u. Guanosin
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem.321(1960),10-28
84. Weise, F.
ATP, ADP u. AMP im Blut während normaler und pathologi-
scher Schwangerschaft sowie unter der Geburt
Med.Diss.Mainz 1963
85. Whittam, R.
Potassium Movements and ATP in Human Red Cells
J.Physiol.140(1958),479-497
86. Wolf, K.
Über die ATPase -Aktivität der menschlichen Haut
Arch.Dermat.Syph.218(1964),254-273
87. Zürcher, C., J.A. Loos, H.K. Prinz
Hereditary High ATP Content of Human Erythrocytes
Fol.haemat.83 (1965),366-373

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen ,
Herrn Professor Dr.Stark für die Überlassung
des Themas und die jederzeit freundliche Un-
terstützung sehr herzlich zu danken.

Herrn Privatdozent Dr.Lange danke ich vielmals
für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegen-
brachte.

L e b e n s l a u f

Am 26. November 1941 wurde ich , Marlen Karin Leichsering, als zweite Tochter des Betriebsleiters Walter Leichsering und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Reif, in Chemnitz geboren. Mein Vater ist 1945 im Krieg gefallen.

Vom Herbst 1948 bis Ostern 1955 besuchte ich die Grundschule in Chemnitz. Im Jahre 1955 verheiratete sich meine Mutter ein zweites Mal, und wir verlegten unseren Wohnsitz nach Wiesbaden. Mein Stiefvater verstarb noch im gleichen Jahr. In Wiesbaden besuchte ich von 1955 bis 1962 die Oberschule, die ich im Frühjahr 1962 mit der Reifeprüfung abschloss. Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz. 1964 legte ich in Mainz die ärztliche Vorprüfung ab, wo ich im Wintersemester 1967 mein Studium mit dem Staatsexamen beenden möchte.

Eidesstattliche Erklärung

Ich habe die Dissertation mit dem Titel: "Adenosinmonophosphat, Adenosindiphosphat und Adosintriphosphat im Blut nach gynäkologischen Operationen" selbständig angefertigt; ich habe außer den im Schrifttumsverzeichnis angegebenen Hilfsmitteln keine weiteren benutzt und alle Stellen, die aus dem Schrifttum entnommen sind, nach der Fundstelle unter Angabe von Titel, Auflage und Erscheinungsjahr, Band und Seite des Werkes, kenntlich gemacht.

